

Title	多倍体肥大化細胞による腫瘍進展メカニズムの遺伝学的解析(Abstract_要旨)
Author(s)	叢, 博杰
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2020-03-23
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k22600
Right	学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により要約は2021-03-22に公開
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	none

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	叢 博傑
論文題目	多倍体肥大化細胞による腫瘍進展メカニズムの遺伝学的解析		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>上皮がん組織において、高頻度に多倍体肥大化細胞が観察されることが知られている。近年の研究から、多倍体肥大化したがん細胞は正常サイズのがん細胞よりも高いがん原性を持つことが示唆されている。しかし、どのようにしてがん組織中に多倍体肥大化細胞が生じるのか、また多倍体肥大化細胞がどのようにしてがん進展に貢献するのかについてはあまり分かっていない。申請者が所属する研究室では以前に、ショウジョウバエ上皮組織において、初期エンドソームの形成に関わる <i>rab5</i> 遺伝子を欠損した細胞の核が肥大化することを見いだした。そこで申請者は、本研究においてまず、様々ながん関連遺伝子の変異細胞をショウジョウバエ上皮に誘導して解析したところ、<i>rab5</i> 変異細胞と同様にエンドサイトーシスに関わる <i>vps25</i>、<i>erupted</i>、<i>avalanche</i> などの遺伝子に変異をもつ細胞が多倍体肥大化することを見いだした。そこで、<i>rab5</i> 変異細胞をモデルとして、この多倍体肥大化のメカニズムの解析を進めた結果、<i>rab5</i> 変異細胞内で活性化するストレスキナーゼ JNK シグナルおよびがん抑制経路 Hippo 経路の下流転写共役因子 Yorkie が協調することにより細胞の多倍体肥大化が引き起こされることが分かった。さらに、Yorkie の活性化により発現誘導される Diap1 (<i>Drosophila</i> inhibitor-of-apoptosis protein 1) が、JNK シグナルと協調して Cyclin B の発現を抑制することで DNA の Endoreplication が引き起こされることが分かった。一方、高い増殖能と浸潤・転移能を有するショウジョウバエ悪性腫瘍モデル (がん遺伝子 Ras の活性化と細胞極性の崩壊を起こした細胞 (<i>scrib</i>^{-/-} Ras^{V12} 細胞) を複眼原基に誘導するモデル) においても多倍体肥大化細胞が高頻度に存在することを見だし、<i>rab5</i> 変異細胞と同様のメカニズムで DNA Endoreplication が引き起こされていることを明らかにした。さらに、<i>scrib</i>^{-/-} Ras^{V12} 細胞からなる悪性腫瘍組織において、多倍体肥大化を引き起こすのに必要な JNK 活性化や CyclinB 発現低下を阻害すると、腫瘍細胞の過剰な増殖および浸潤能が顕著に抑制されることが分かった。すなわち、<i>scrib</i>^{-/-} Ras^{V12} 細胞集団の中に出現する多倍体肥大化細胞が腫瘍細胞の増殖能や浸潤能に重要な役割を果たすことが示唆された。ヒトのがん組織においては、今回見いだした JNK や YAP (Yorkie のホモログ分子) の活性化が高頻度に観察される。このことは、本研究で見いだされた多倍体肥大化のメカニズムがヒトのがんにおいても保存され、がんの進展・悪性化に重要な役割を果たしている可能性を示唆している。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

ヒトのがん組織には、染色体が多倍体化して肥大化した細胞が高頻度に観察される。そのような多倍体肥大化細胞は、がんの抑制に関わっていると考えられてきた一方で、逆にがんの進展にも重要な役割を果たしていることが示唆されてきた。また、多倍体肥大化細胞がどのようなメカニズムでがん組織中に産生されるのか、その詳細についてはほとんど不明であった。申請者はこの問いにアドレスするために、ショウジョウバエ上皮をモデル系として用い、所属研究室にて以前に多倍体肥大化細胞が出現することが確認されていたRab5遺伝子変異細胞集団に着目して解析を進めた。その結果、Rab5変異細胞内で活性化するJNKシグナルおよびYorkieが協調することで、細胞の多倍体肥大化が起こることを見いだした。また、Yorkieの転写標的であるDiap1とJNKが協調することでCyclinBタンパク質量が顕著に減少し、これによりEndoreplicationが起こることで細胞が多倍体肥大化することを明らかにした。さらに、ショウジョウバエ悪性腫瘍モデル（がん遺伝子Rasの活性化と頂端基底極性の崩壊により誘導される浸潤性の腫瘍）を用いた解析を行い、この悪性腫瘍内にも多倍体肥大化細胞が高頻度に存在することを見いだすとともに、この悪性腫瘍の増殖・浸潤能にJNKの活性化およびCyclinBタンパク質の発現低下が必須であることを明らかにした。すなわち、悪性腫瘍の増殖と浸潤に細胞の多倍体肥大化が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。本研究で見いだされた細胞の多倍体肥大化誘導に関わる分子群は全てヒトにおいても保存されており、またヒトのがん組織においてもJNKやYAP（Yorkieのホモログ分子）の活性化が高頻度に観察されることから、同様の多倍体肥大化誘導およびがん進展メカニズムがヒトにおいても機能している可能性が考えられる。

以上のように、本論文は生命科学に関する高度で幅広い学識、細胞生物学およびがん研究分野における優れた研究能力、そして生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見もしくは概念等が示されており、論理的かつ一貫性を持って記述されている。よって博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。さらに、令和2年1月31日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。（ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。）

要旨公開可能日： 年 月 日